

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bicalutamid axcount 50 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Filmtablette enthält 50 mg Bicalutamid als Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Enthält auch 62,7 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß, runde, bikonvexe Filmtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des fortgeschrittenen Prostatakarzinoms in Kombination mit einer luteinisierendes Hormon Releasing-Hormon (LHRH)-Analoga-Therapie oder einer chirurgischen Kastration.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Männliche Erwachsene einschließlich ältere Patienten

Die Dosierung beträgt eine 50 mg Filmtablette, einmal täglich oral eingenommen.

Gleichzeitig muss der Patient mit einem LHRH-Agonisten behandelt werden oder eine chirurgische Kastration durchgeführt werden. Grundsätzlich wird empfohlen, bei Durchführung einer Kombinationstherapie mit der Verabreichung von Bicalutamid axcount 3 Tage vor erstmaliger Gabe des LHRH-Agonisten oder zeitgleich mit einer chirurgischen Kastration zu beginnen.

Kinder und Jugendliche

Bicalutamid ist bei Kindern und Jugendlichen kontraindiziert.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es bestehen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichten Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen kann es zu einer erhöhten Kumulation kommen (siehe Abschnitt 4.4.).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Die Tablette sollte unzerkaut mit einem Glas Wasser eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Bicalutamid axcount 50 mg ist bei Frauen, Kindern und Jugendlichen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.6).
- Die gleichzeitige Einnahme von Terfenadin, Astemizol oder Cisaprid mit Bicalutamid ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die Einleitung der Behandlung sollte unter der direkten Aufsicht eines Spezialisten erfolgen.

Bicalutamid wird weitgehend in der Leber metabolisiert. Daten deuten darauf hin, dass die Elimination von Bicalutamid bei Personen mit stark eingeschränkter Leberfunktion verlangsamt sein könnte, was zu einer erhöhten Kumulation von Bicalutamid führen könnte. Deswegen sollte Bicalutamid bei Patienten mit mäßigen bis schweren Leberfunktionsstörungen mit Vorsicht angewendet werden.

Da die Möglichkeit von Leberveränderungen besteht, sollten regelmäßige Leberfunktionstests erwogen werden. Der Großteil dieser Veränderungen ist innerhalb der ersten 6 Monate einer Behandlung mit Bicalutamid zu erwarten.

Schwere Leberveränderungen und Leberversagen wurden selten während einer Bicalutamidbehandlung beobachtet, und es wurden tödliche Verläufe berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Bei schwerwiegenden Leberveränderungen sollte die Behandlung mit Bicalutamid abgebrochen werden.

Bei männlichen Patienten, die LHRH-Agonisten erhalten, wird eine verminderte Glukosetoleranz beobachtet. Diese kann sich als Diabetes oder Verlust der glykämischen Kontrolle bei Patienten mit vorbestehendem Diabetes manifestieren. Daher sollte bei Patienten, die Bicalutamid in Kombination mit LHRH-Agonisten erhalten, die Überwachung des Blutzuckerspiegels in Betracht gezogen werden.

Es wurde gezeigt, dass Bicalutamid Cytochrom P450 (CYP 3A4) hemmt. Daher ist bei gleichzeitiger Verabreichung mit Arzneimitteln, die vorwiegend durch CYP 3A4 metabolisiert werden, Vorsicht geboten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Da keine Erfahrungen zur Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min) vorliegen, sollte Bicalutamid bei diesen Patienten nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten mit Herzerkrankungen ist eine regelmäßige Überwachung der Herzfunktion ratsam.

Eine Androgendeprivationstherapie kann das QT-Intervall verlängern.

Bei Patienten mit QT-Verlängerung in der Anamnese oder mit Risikofaktoren für eine QT-Verlängerung sowie bei Patienten, die gleichzeitig Arzneimittel erhalten, die das QT-Intervall verlängern könnten (siehe Abschnitt 4.5) sollte der Arzt vor Beginn der Behandlung mit Bicalutamid das Nutzen-Risiko-Verhältnis einschließlich des Potenzials für Torsade de Pointes bewerten.

Eine Antiandrogentherapie kann morphologische Veränderungen an Spermatozoen hervorrufen. Wenngleich die Wirkung von Bicalutamid auf die Spermienmorphologie nicht untersucht wurde und bei mit Bicalutamid behandelten Patienten keine solchen Veränderungen berichtet wurden, sollten die Patienten und/oder ihre Partner/innen während und 130 Tage nach der Behandlung mit Bicalutamid eine zuverlässige Empfängnisverhütung anwenden.

Eine Potenzierung der Effekte blutgerinnungshemmender Arzneimittel vom Cumarintyp bei Patienten, die gleichzeitig Bicalutamid erhalten, kann zu einer Erhöhung der Prothrombinzeit (PT) und der International Normalised Ratio (INR) führen. Einige solcher Fälle waren mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden.

Eine engmaschige Überwachung der PT/INR wird daher empfohlen und eine Dosis-Anpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels sollte in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitte 4.5).

Wichtige Informationen über die sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Natrium

Bicalutamid 50 mg enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Filmtablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Da eine Androgen-Entzugstherapie das QT-Intervall verlängern kann, sollte die gleichzeitige Anwendung von Bicalutamid mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QT-Intervall verlängern oder möglicherweise Torsade de Pointes induzieren, sorgfältig abgeschätzt werden. Zu diesen Arzneimitteln gehören Antiarrhythmika der Klasse IA (z. B. Chinidin, Disopyramid) oder Klasse III (z. B. Amiodaron, Sotalol, Dofetilid, Ibutilid) sowie Methadon, Moxifloxacin, Antipsychotika usw. (siehe Abschnitt 4.4).

Es gibt keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Bicalutamid und anderen üblicherweise gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln (insbesondere LHRH-Analoga).

In vitro-Studien haben gezeigt, dass R-Bicalutamid ein Inhibitor von CYP 3A4 ist, mit geringeren inhibitorischen Wirkungen auf die CYP 2C9, -2C19 und -2D6 Aktivität.

In klinischen Studien in Kombination mit Antipyrin als Marker für die Cytochrom P450 (CYP) Aktivität konnte kein Arzneimittelwechselwirkungspotenzial mit Bicalutamid nachgewiesen werden. Die mittlere Midazolam-Exposition (AUC) war nach einer 28-tägigen gleichzeitigen Verabreichung mit Bicalutamid jedoch um bis zu 80 % erhöht. Für Arzneimittel mit einer engen therapeutischen Breite könnte eine solche Erhöhung relevant sein. Daher ist die gleichzeitige Verwendung von Terfenadin, Astemizol und Cisaprid kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3), und bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid mit Verbindungen wie Ciclosporin und Kalziumkanal-Blocker ist Vorsicht geboten. Eine Dosisreduktion kann für diese Arzneimittel vor allem dann erforderlich sein, wenn Hinweise auf eine verstärkte oder unerwünschte Arzneimittelwirkung vorliegen. Für Ciclosporin

wird empfohlen, die Plasmakonzentrationen und den klinischen Zustand nach Einleitung oder Beendigung einer Bicalutamid-Therapie engmaschig zu überwachen.

Bei der Verschreibung von Bicalutamid mit anderen Mitteln, die die Arzneimitteloxydation hemmen könnten wie z.B. Cimetidin und Ketoconazol, ist Vorsicht geboten. Es könnte theoretisch zu erhöhten Bicalutamid-Plasmakonzentrationen und somit zu einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen kommen.

In vitro-Studien haben gezeigt, dass Bicalutamid das Cumarin-Antikoagulans Warfarin von seinen Proteinbindungsstellen verdrängen kann. Es sind Fälle eines verstärkten Effektes von Warfarin und anderen blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp bekannt, wenn diese zusammen mit Bicalutamid angewendet werden. Daher wird empfohlen, bei der gleichzeitigen Anwendung von Bicalutamid und blutgerinnungshemmenden Arzneimitteln vom Cumarintyp die PTR/INR engmaschig zu überwachen und eine Dosisanpassung des blutgerinnungshemmenden Arzneimittels in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Kinder und Jugendliche

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bicalutamid ist bei Frauen kontraindiziert und darf Schwangeren und stillenden Müttern nicht verabreicht werden.

Stillzeit

Bicalutamid ist während der Stillzeit kontraindiziert.

Fertilität

In tierexperimentellen Untersuchungen wurde eine reversible Beeinträchtigung der männlichen Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Bicalutamid die Verkehrstüchtigkeit von Patienten und ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt. Es sollte jedoch bedacht werden, dass es gelegentlich zu Somnolenz kommen kann. Betroffene Patienten sollten entsprechend vorsichtig sein.

4.8 Nebenwirkungen

In diesem Abschnitt werden Nebenwirkungen wie folgt definiert: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Im Zusammenhang mit Bicalutamid wurden in der Monotherapie bzw. in der Kombination mit LHRH-Analoga die folgenden Nebenwirkungen beobachtet:

Systemorganklasse	Häufigkeit	Ereignis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie ³
	Sehr selten	Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Gelegentlich	Überempfindlichkeit, Angioödem und Urtikaria

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Diabetes mellitus, Appetitlosigkeit
	Gelegentlich	Erhöhung des Blutzuckers, Gewichtsverlust
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig	Verminderte Libido Depression
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Schwindel ³
	Häufig	Schläfrigkeit
	Gelegentlich	Schlaflosigkeit
Herzerkrankungen	Häufig	Myokardinfarkt (tödliche Verläufe wurden berichtet) ⁵ , Herzversagen ⁵
	Sehr selten	Angina pectoris, Arrhythmien, PR-Verlängerungen, unspezifische EKG-Veränderungen
	Nicht bekannt	QT-Verlängerung (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig	Hitzewallung ³
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Gelegentlich	Interstitielle Lungenerkrankung (tödliche Verläufe wurden berichtet) ⁸ , Atemnot
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Bauchschmerzen ³ , Verstopfung ³ Übelkeit ³
	Häufig	Diarrhö, Dyspepsie, Blähungen
	Gelegentlich	Mundtrockenheit, Magen-Darm-Beschwerden
	Selten	Erbrechen
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig	Hepatotoxizität, Gelbsucht, Hypertransaminasämie, Cholestase, die selten schwerwiegend waren. Diese Änderungen waren häufig vorübergehend und verschwanden oder besserten sich bei fortgesetzter Behandlung bzw. Nach Absetzen der Therapie.
	Selten	Leberversagen ⁶ (tödliche Verläufe wurden berichtet). Eine regelmäßige Kontrolle der Leberwerte sollte daher in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig	Ausschlag (Rash, makulopapulöser Ausschlag) ⁴
	Häufig	Schwitzen, Hirsutismus/ Nachwachsen von Haaren Trockene Haut ⁷ Pruritus
	Selten	Photosensitivität
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Sehr häufig	Hämaturie ³
	Gelegentlich	nächtliches Wasserlassen
Erkrankungen der	Sehr häufig	Spannungsgefühl der Brust ^{1,2} ,

Geschlechtsorgane und der Brustdrüse		Gynäkomastie ^{1,2}
	Häufig	Potenzstörungen bis hin zur erektilen Dysfunktion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Asthenie, Ödeme ³ (Körperoberfläche: Gesicht, Extremitäten bzw. Stamm)
	Häufig	Beckenschmerzen, Schmerzen allgemein, Schüttelfrost, Thoraxschmerzen
	Gelegentlich:	Kopfschmerzen, Nackenschmerzen, Rückenschmerzen
Untersuchungen	Häufig	Gewichtszunahme

¹ Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Möglicherweise bei gleichzeitiger Kastration reduziert.

² Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid 50 mg: Der Großteil der Patienten entwickelt eine Gynäkomastie und/oder bekommt Brustschmerzen. In Studien wurden diese Symptome bei bis zu 5 % der Patienten als schwerwiegend erachtet. Die Gynäkomastie wird sich unter Umständen nach Abbruch der Therapie spontan nicht zurückbilden, insbesondere nach längerer Behandlung.

³ Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid 50 mg: Kategorie „Häufig“.

⁴ Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Möglicherweise reduziert.

⁵ Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg: Beobachtung in einer pharmako-epidemiologischen

Studie über die Behandlung von Prostata-Karzinomen mit LHRH-Agonisten und Anti-Androgenen. Unter Behandlung mit Bicalutamid 50 mg in Kombination mit LHRH-Agonisten schien das Risiko erhöht zu sein. Kein erhöhtes Risiko war zu erkennen, wenn Bicalutamid in der Dosierung 150 mg als Monotherapie für die Behandlung von Prostatakrebs eingesetzt wurde.

⁶ Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von Leberversagen als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der offenen Behandlungsphase im Bicalutamid Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

⁷ Gemäß den Kodierungs-Konventionen, die in den EPC-Studien angewendet wurden, wurden unerwünschte Ereignisse von „trockener Haut“ unter dem COSTART-Begriff „Rash“ kodiert. Daher kann für die Monotherapie mit 3 Tabletten Bicalutamid 50 mg keine separate Häufigkeit bestimmt werden. Es wird jedoch die gleiche Häufigkeit wie für die Kombinationstherapie mit Bicalutamid 50 mg angenommen.

⁸ Wurde nach einer Auswertung von Daten nach Markteinführung als Nebenwirkung aufgenommen. Die Häufigkeit wurde bestimmt anhand des Auftretens von interstitieller Pneumonie als unerwünschtes Ereignis bei Patienten, die während der randomisierten Behandlungsphase im Bicalutamid-Arm der EPC-Studien mit 150 mg behandelt wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen: Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Erfahrungen zur Überdosierung bei Menschen vor. Da Bicalutamid zu den Aniliden gehört, besteht das theoretische Risiko der Entwicklung einer Methämoglobinämie.

Methämoglobinämie wurde nach Überdosierung bei Tieren beobachtet. Dementsprechend kann ein Patient mit akuter Intoxikation zyanotisch sein.

Es gibt kein spezifisches Antidot; die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen. Eine Dialyse ist unter Umständen nicht hilfreich, da Bicalutamid in hohem Maße an Proteine gebunden wird und nicht unverändert im Urin nachgewiesen wird. Eine allgemeine unterstützende Versorgung, einschließlich engmaschiger Überwachung der Vitalfunktion, ist angezeigt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonantagonisten und verwandte Mittel, Antiandrogene, ATC-Code: L02BB03

Bicalutamid ist ein nichtsteroidales Antiandrogen ohne andere endokrine Aktivität und liegt als Racemat vor. Die antiandrogene Aktivität geht nahezu ausschließlich vom R-Enantiomer aus. Bicalutamid bindet kompetitiv an den normalen („wild type“) zellulären Androgen-Rezeptor ohne die Genexpression zu aktivieren und unterbindet den Androgen-Stimulus auf die Prostata- bzw. Prostatakarzinomzelle.

Neben dieser peripheren Wirkung wird durch die Besetzung der zentralen Androgen-Rezeptoren das negative Feedback am Hypothalamus blockiert. Als Folge kommt es zu einem Anstieg der Gonadotropinsekretion und nachfolgend des Testosterons. Bezogen auf den Ausgangswert lag der Testosteronanstieg bei dem 1,6fachen innerhalb eines Monats nach Therapiebeginn (Monotherapie-Studien). Bei der Kombinationsbehandlung Bicalutamid 50 mg plus LHRH-Analogon bzw. nach Orchiektomie spielt dieser zentrale Effekt keine Rolle, da die LHFreisetzung bzw. Testosteron-Produktion bereits unterdrückt ist.

Klinisch kann das Absetzen von Bicalutamid bei einem Teil der Patienten zu einem Antiandrogen-Entzugssyndrom führen.

Bicalutamid in einer Dosierung von 150 mg wurde untersucht bei Patienten mit lokal begrenztem (T1-T2, N0 oder NX, M0) oder lokal fortgeschrittenem (T3-T4, alle N, M0; T1-T2, N+, M0) nicht-metastasiertem Prostatakrebs in einer kombinierten Analyse von 3 Placebokontrollierten, doppelblinden Studien an 8113 Patienten, in denen Bicalutamid als unmittelbare Hormontherapie oder adjuvant zu radikaler Prostatektomie oder Strahlentherapie (vor allem externe Strahlentherapie) verabreicht wurde. Bei einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren trat bei 36,6 % und 38,17 % aller mit Bicalutamid bzw. mit Placebo behandelten Patienten eine objektive Progression der Erkrankung auf.

Eine Verminderung des Risikos einer objektiven Progression der Erkrankung wurde bei den meisten Patientengruppen beobachtet, jedoch war diese bei den Patientengruppen mit dem höchsten Progressionsrisiko am deutlichsten. Deshalb könnte der behandelnde Arzt entscheiden, dass für einen Patienten mit geringem Progressionsrisiko, insbesondere in der adjuvanten Situation nach einer radikalen Prostatektomie, ein Aufschieben der hormonalen Therapie bis zum Auftreten von Anzeichen einer Krankheitsprogression die optimale Behandlungsstrategie ist.

Bei einer Mortalität von 31,4 % (HR = 1,01; 95 % CI 0,94 bis 1,09) wurde nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 9,7 Jahren kein Unterschied hinsichtlich Gesamtüberleben beobachtet. Dennoch waren in exploratorischen Subgruppen-Analysen einige Tendenzen ersichtlich.

Die Daten hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens im Zeitverlauf basierend auf einer Kaplan-Meier-Schätzung bei Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung sind in den folgenden Tabellen zusammengefasst:

Tabelle 1 Anteil lokal fortgeschrittener Patienten mit Progression der Erkrankung im Zeitverlauf nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Behandlungsarm	Ereignisse (%) nach 3 Jahren	Ereignisse (%) nach 5 Jahren	Ereignisse (%) nach 7 Jahren	Ereignisse (%) nach 10 Jahren
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten) (n=657)	Bicalutamid 150 mg	19,7 %	36,3 %	52,1 %	73,2 %
	Placebo	39,8 %	59,7 %	70,7 %	79,1 %
Strahlentherapie (n=305)	Bicalutamid 150 mg	13,9 %	33,0 %	42,1 %	62,7 %
	Placebo	30,7 %	49,4 %	58,6 %	72,2 %
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Bicalutamid 150 mg	7,5 %	14,4 %	19,8 %	29,9 %
	Placebo	11,7 %	19,4 %	23,2 %	30,9 %

Tabelle 2 Gesamtüberleben bei lokal fortgeschrittener Erkrankung nach Therapie-Subgruppen

Analyse-Population	Behandlungsarm	Ereignisse (%) nach 3 Jahren	Ereignisse (%) nach 5 Jahren	Ereignisse (%) nach 7 Jahren	Ereignisse (%) nach 10 Jahren
Watchful Waiting (Beobachtendes Abwarten) (n=657)	Bicalutamid 150 mg	14,2 %	29,4 %	42,2 %	65,0 %
	Placebo	17,0 %	36,4 %	53,7 %	67,5 %
Strahlentherapie (n=305)	Bicalutamid 150 mg	8,2 %	20,9 %	30,0 %	48,5 %
	Placebo	12,6 %	23,1 %	38,1 %	53,3 %
Radikale Prostatektomie (n=1719)	Bicalutamid 150 mg	4,6 %	10,0 %	14,6 %	22,4 %
	Placebo	4,2 %	8,7 %	12,6 %	20,2 %

Bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung, die Bicalutamid alleine erhielten, konnte kein signifikanter Unterschied im progressionsfreien Überleben nachgewiesen werden. Bei diesen Patienten, für die ansonsten beobachtendes Abwarten angewendet worden wäre, gab es einen Trend zu verminderter Überlebensdauer im Vergleich zu mit Placebo behandelten Patienten (HR = 1,15; 95 % CI 1,00 bis 1,32). Vor diesem Hintergrund wird das Nutzen-Risiko-Profil für die Anwendung von Bicalutamid bei Patienten mit lokal begrenzter Erkrankung als unvorteilhaft erachtet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Bicalutamid wird nach oraler Verabreichung gut resorbiert. Es gibt keine Hinweise auf eine klinisch relevante Auswirkung von Nahrungsmitteln auf die Bioverfügbarkeit.

Bicalutamid liegt als Racemat, d. h. als Gemisch aus (R)- bzw. (S)-Enantiomer vor. Beide Enantiomere unterscheiden sich deutlich in ihrer Pharmakokinetik:

Einmalgabe: (S)-Bicalutamid wird schnell resorbiert und eliminiert. Nach Einmalgabe von 50 mg Bicalutamid bei gesunden Freiwilligen wurde innerhalb von 2,5 Stunden für S-Bicalutamid eine Plasmaspitzenkonzentration von durchschnittlich 66,1 ng/ml erreicht. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit betrug 1,3 Tage.

Im Gegensatz dazu stieg der Plasmaspiegel des R-Enantiomers, von dem die hauptsächliche antiandrogene Wirkung ausgeht, langsamer an; er erreichte nach 29 ± 3 Stunden eine durchschnittliche

Spitzenkonzentration von 741 ± 27 (SE; n = 27) ng/ml. Die Eliminationshalbwertszeit betrug $5,75 \pm 0,46$ Tage.

Bei einmal täglicher Verabreichung von Bicalutamid 50 mg oder 150 mg akkumuliert das (R)-Enantiomer wegen seiner langen Halbwertszeit im Plasma um etwa das Zehnfache; der Steady-state-Plasmaspiegel wird nach etwa einem Monat erreicht.

Verteilung

Bicalutamid wird in hohem Maße an Protein gebunden (das Racemat zu 96 %, das (R)-Enantiomer zu > 99 %) und weitgehend metabolisiert (Oxidation und Glukuronidierung). Seine Metaboliten werden zu annähernd gleichen Teilen über die Nieren und die Galle ausgeschieden.

Biotransformation

Die durchschnittliche Steady-state-Konzentration des R-Enantiomers liegt bei 8,9 Mikrogramm/ml (Bereich: 1,5 - 17,5 Mikrogramm/ml) bei täglicher Gabe von Bicalutamid 50 mg. Die durchschnittliche Eliminationshalbwertszeit, die sich aus der täglichen Dosierung ergab, betrug 7,4 Tage (Bereich: 2,3 - 22,2 Tage).

Bei täglicher Verabreichung von Bicalutamid 150 mg wurden Steady-state-Plasmaspiegel des (R)-Enantiomers von etwa 22 Mikrogramm/ml beobachtet. Im Steady-state liegen ca. 99 % der Substanz in Form des hauptsächlich wirksamen (R)-Enantiomers im Plasma vor.

Elimination

In einer klinischen Studie lag die mittlere R-Bicalutamid Konzentration im Sperma von Männern, die 150 mg Bicalutamid erhielten, bei 4,9 µg/ml. Die Menge an Bicalutamid, die während des Geschlechtsverkehrs potentiell auf den weiblichen Partner übertragen wird, ist gering und entspricht gemäß Extrapolation etwa 0,3 µg/kg. Dies liegt unter der Menge, die bei Labortieren erforderlich ist, um Veränderungen in der Nachkommenschaft hervorzurufen.

Spezielle Patientengruppen

Die Pharmakokinetik des (R)-Enantiomers ist unbeeinflusst von Faktoren wie Alter, Nierenfunktionsstörungen oder leichter bis mäßiger Leberinsuffizienz. Es gibt Hinweise darauf, dass das (R)-Enantiomer bei Patienten mit schwerwiegenden Leberfunktionsstörungen langsamer aus dem Plasma eliminiert wird.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bicalutamid ist ein wirksames Antiandrogen und im Tierversuch ein Induktor mischfunktioneller Oxidasen. Veränderungen am Zielorgan, einschließlich einer Tumorinduktion (Leydig-Zellen, Schilddrüse, Leber) bei Tieren, werden auf diese Wirkung zurückgeführt. Eine Enzyminduktion wurde beim Menschen nicht beobachtet, und keiner dieser Befunde wird für die Behandlung von Patienten mit Prostatakarzinom als relevant erachtet. Eine Atrophie der Hodenkanälchen ist ein vorhersehbarer Klasseneffekt der Antiandrogene und wurde bei allen untersuchten Spezies beobachtet. Hodenatrophien waren 6 Monate nach einer 12-monatigen Toxizitätsuntersuchung bei wiederholter Verabreichung an Hunden vollständig reversibel, wobei die Wiederherstellung der Funktion in Reproduktionsstudien an Ratten 7 Wochen nach 11-wöchiger Behandlungsdauer offensichtlich war. Ein Zeitraum verminderter Fruchtbarkeit bzw. Unfruchtbarkeit beim Mann ist anzunehmen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Lactose-Monohydrat

Povidon

Carboxymethylstärke-Natrium (Ph.Eur.)

Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm

Opadry OY (bestehend aus Hypromellose, Titandioxid [E171], Propylene glycol)

6.2 Inkompatibilitäten

Keine

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackungen zu je 10, 14, 20, 28, 30, 40, 50, 56, 80, 84, 90, 100, 140, 200 oder 280 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

axcount Generika GmbH

Max-Planck-Straße 36 d

61381 Friedrichsdorf

Deutschland

Telefon: 06172-17940-00

Telefax: 06172-17940-40

E-Mail: service@axcount.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

93420.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

12.04.2016

10. STAND DER INFORMATION

Mai 2022

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtige